

様式

若手研究者育成支援費に係る研究成果報告（ホームページ用）

	(所 属)	(職 名・学 年)	(氏 名)
研究者	生体構造科学	准教授	松田 賢一
研究の 名称	ストレス関連障害のエピジェネティック制御についての検証		
研究のキ ーワード	ストレス関連障害、エピジェネティクス		
研究の 概要	<p>近年、ストレス関連障害が社会的にも認知されるようになってきており、その病態の理解と、より効果的な治療法の開発の必要性が増している。本研究では、エピジェネティック変化により長期にわたり特定遺伝子の発現が変化し、その結果として脳機能が阻害されることが、ストレス関連障害の病態の本体であるとの仮説を立て、その検証を行う。ストレス関連障害のラットモデルにおけるエピジェネティック変化を継時的に解析し、ストレス関連障害の分子基盤を明らかにすることを目的とし、ストレス応答に関わる脳部位における遺伝子プロモーターのエピジェネティック変化を解析、遺伝子発現変化との相関を調べる。ストレス関連障害のラットモデルを用いて、エピジェネティック変化に関わる修飾酵素を選択的阻害薬投与により阻害した場合、ストレス障害を予防あるいは軽減できるかを、行動学的手法を用いて検証する。</p>		
研究の 背景	<p>ストレス関連障害とは、臨床的に診断される適応障害、急性ストレス障害および心的外傷後ストレス障害(PTSD)がこれに含まれる。また、うつ病もストレス曝露が発症の原因となる頻度が高い障害で、広義のストレス関連障害といえる。近年、ストレス関連障害が社会的にも認知されるようになってきており、その病態の理解と、より効果的な治療法の開発の必要性が増しているが、それぞれの障害において、脳内で具体的にどのような変異がおきているのかについては、詳細が明らかになっていない。最近、ヒストンアセチルやDNAのメチル化といったエピジェネティック制御を介した遺伝子発現の制御が脳機能に深く関与していることが、次々に示されている。本研究では、エピジェネティック変化により長期にわたり特定遺伝子の発現が変化し、その結果として脳機能が阻害されることが、ストレス関連障害の病態の本体であるとの仮説を立てた。</p>		

研究手法	<p>【分子レベル】ストレス曝露後のラットから、ストレス応答に関わる脳領域を継時的に回収し、ストレス応答遺伝子について、①リアルタイム PCR 法により、mRNA の発現量の変化を解析、②クロマチン免疫沈降法により、プロモーターのアセチル化・メチル化の程度の変化を解析、③ bisulfite-sequencing 法により、プロモーターのメチル化状態の変化を解析する。</p> <p>【個体レベル】ストレス曝露前後のラットにヒストン脱アセチル化酵素阻害薬(TSA)、DNA メチル化酵素阻害薬(Aza)あるいは修飾酵素のアンチセンス DNA を腹腔内・脳室内投与し、ストレス応答の行動学的解析、ACTHおよびコルチコステロンの血清中濃度測定による内分泌学的解析を行う。</p> <p>(以上の研究は、本学実験動物委員会による承認を得て行った。)</p>
研究の進捗状況と成果	<p>心的外傷後ストレス障害(PTSD)のラットモデルを用いて、脳のストレス応答に関与する領域におけるエピジェネティック制御に関わる分子の発現・分布変化を継時的に解析した。さらに、精神機能病態学部門との共同研究により、同モデルにおいて、ストレス応答遺伝子(BDNF、CRH、バソプレッシン、オキシトシン)の発現・分布に変化が生じることを明らかにし、この変化がエピジェネティック機構を介している可能性を示唆した。また、ストレス関連障害同様に社会的に注目されている脳の性差についても、エピジェネティック機構の関与の可能性について研究を展開した。この研究についても一定の結果を得、ストレス関連障害の研究を遂行するうえで、正の効果を与えた。以上の成果を、学術論文誌および国際・国内学会において公表した。</p>
地域への研究成果の還元状況	<p>研究者は、研究成果を研究室のインターネットホームページにおいて、随時公表してきた。</p> <p>研究者は、2011年2月8日に本学において第1回日本行動神経内分泌研究会関西支部会を主催した。関西在住の当該研究領域の研究者に加え、本学の神経科学研究に携わる研究者からも演題を募り、研究者間の交流をはかり、将来の研究成果の地域への還元を見据え、行動神経内分泌研究会の周知を行った。</p>
今後の期待	<p>ストレス関連障害の病態解明は、基礎脳科学見地からだけでなく、臨床的・社会的見地からも極めて重要である。本研究は、ストレス関連障害の包括的かつ本質的理解につながり、本大学研究者のみならず、精神医学、神経科学領域研究者に多大な影響を与えると考える。当該研究が継続され、エピジェネティック変化に関わる修飾酵素の阻害薬がストレス障害を予防・軽減できたならば、全く新しいカテゴリーの治療薬としての可能性について、重大な基礎的情報を提供すると思われる。本研究は、精神機能病態学部門の研究者と連携し、ひとへの応用を見据えた研究を展開していくための礎となったと考える。</p>

研究発表	<p>【総説】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・松田賢一、河田光博. 脳の性分化とエピジェネティック機構. <i>京都府立医科大学雑誌</i>. 119:779-787 (2010) <p>【原著】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Mori H., Matsuda K. I., Tsukahara S., Kawata M. Intrauterine position affects estrogen receptor α expression in the ventromedial nucleus of the hypothalamus via promoter DNA methylation. <i>Endocrinology</i> 151:5775-5781 (2010) <p>【国際学会】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Matsuda K. I., Mori H., Nugent B. M., McCarthy M. M., Kawata M. Histone deacetylase activity is involved in the masculinization of the developing rodent brain. <i>The 7th International Congress of Neuroendocrinology</i>. July 11, 2010, Rouen, France. <p>【国内学会】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・松田賢一、森浩子、B. M. Nugent、M. M. McCarthy、河田光博. 脳の雄性化におけるヒストン脱アセチル化酵素の影響. 第33回日本神経科学会. 2010年9月2日. 神戸 ・橋本隆、松田賢一、河田光博. PTSDモデルラットの脳内におけるストレス関連因子の発現変化. 第33回日本神経科学会. 2010年9月2日. 神戸 ・松田賢一. エピジェネティック機構を介した脳の性分化制御. 第13回日本行動神経内分泌研究会. 2010年9月14日. 古河 ・松田賢一、森浩子、B. M. Nugent、M. M. McCarthy、D. W. Pfaff、河田光博. 脳の雄性化における新生期ヒストン脱アセチル化の関与. 第37回日本神経内分泌学会. 2011年10月22日. 京都 ・松田賢一、森浩子、河田光博. 脳の性分化におけるヒストンアセチル化とDNAメチル化の相互作用の可能性について. 第1回日本行動神経内分泌研究会関西支部会. 2011年2月8日. 京都 ・吉井崇喜. PTSD モデルストレスによる下垂体後葉系への影響. 第1回日本行動神経内分泌研究会関西支部会. 2011年2月8日. 京都 ・松田賢一、森浩子、B. M. Nugent、M. M. McCarthy、河田光博. 雄性性行動を制御するエストロゲン受容体 α 発現ニューロンの発達におけるヒストン脱アセチル化酵素の関与. 第116回日本解剖学会. 2011年3月30日. 横浜 ・橋本隆、松田賢一、河田光博. PTSDモデルラットの脳内における関連因子の発現変化. 第116回日本解剖学会. 2011年3月29日. 横浜 ・森浩子、松田賢一、塚原伸司、河田光博. 子宮内環境がラット視床下部VMH領域におけるエストロゲン受容体の分布に及ぼす影響について. 第116回日本解剖学会. 2011年3月30日. 横浜
------	--